

Aus dem Universitäts-Institut für physikalische Therapie, Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böni
Arbeit unter Leitung von Dr. A. Jung, Privatdozent an der Universität Bern

Beitrag zur Methodik der Sulfatbestimmungen im Urin

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

MADELEINE HUNZIKER-NEBEL

VON OBERKULM (AARGAU)

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON
HERRN PROF. DR. A. BÖNI

ZÜRICH 1953
BRUNNER & BODMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Universitäts-Institut für physikalische Therapie, Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böni
Arbeit unter Leitung von Dr. A. Jung, Privatdozent an der Universität Bern

Beitrag zur Methodik der Sulfatbestimmungen im Urin

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

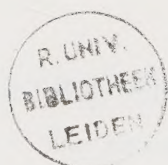
MADELEINE HUNZIKER-NEBEL

VON OBERKULM (AARGAU)

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON

HERRN PROF. DR. A. BÖNI

ZÜRICH 1953
BRUNNER & BODMER



MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Problemstellung	6
Sulfatbestimmungen im Urin	8
Sulfatbestimmung von Fische als Kontrollmethode	11
Unsere Sulfatbestimmung ohne Phosphatfällung	13
Bestimmung des optimalen pH Bereiches	14
Testierung unserer Methode	15
Tabellen- und Kurven-Material	20
Diskussion und Zusammenfassung	28
Literaturangaben	31

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Schwefel gehört mit zu den ältesten Heilmitteln. Schon in vorgriechischer Zeit wurde er im Orient in Form von Schwefelquellen verwendet, bevor die Heilwirkung anderer Mineralquellen bekannt war.

Man weiss, dass der Schwefel aus Schwefelwässern als Schwefelwasserstoff aufgenommen wird, sei es durch die Haut beim Baden, durch die Schleimhaut des Magendarmtraktes bei Trinkkuren oder durch die Schleimhaut der Atemwege bei Inhalationen. Schwefelwasserstoff hat eine hohe Diffusionsfähigkeit und grosse Lipoidlöslichkeit, dringt also rasch durch die Zellwände. Im Blut wird Schwefelwasserstoff durch Plasmafermente zu Sulfat oxydiert. 1) Der grösste Teil dieses künstlichen, nicht durch die Nahrung aufgenommenen Schwefels wird durch die Nieren als Sulfat ausgeschieden, allerdings können bei vermehrter Zufuhr, zum Beispiel bei Schwefelkuren, geringe Mengen auch als Schwefelwasserstoff ausgeschieden werden.

Es stellt sich nun die Frage, was mit dem kleinen Anteil des resorbierten Schwefels geschieht, der nicht wieder im Urin erscheint. Wird der durch Schwefelwässer aufgenommene anorganische Schwefel eingebaut in organische Verbindungen wie Insulin, Hypophysenhormone, nämlich Vasopressin und Oxytocin, wie Glutathion, Mucoitin- und Chondroitinschwefelsäure? Kann der anorganische Schwefel den durch die Nahrung aufgenommenen, organisch gebundenen Schwefel ersetzen? Diese Fragen sind nicht eindeutig zu beantworten. Einerseits ist bei Cystinmangelkrankheit keine Substitutionstherapie mit Schwefelwässern möglich. Bei Nagel- und Haar-Krankheiten haben Schwefelwässer nicht denselben Erfolg wie Cystingaben. Auf der andern Seite weiss man, dass Hefe aus anorganischem Sulfat und Sulfid Glutathion und Cystein aufbauen kann. Die nämlichen Fähigkeiten werden den Darmbakterien zugesprochen. 2) Auch der Blutglutathionspiegel steigt im Laufe einer Schwefelbadekur. 3) und 4).

Doch braucht dabei kein neues Glutathion gebildet zu werden. Die Schwefelbäder können als Reiz wirken zur Ausschüttung von Depots.

Es bestehen noch wenige experimentell bewiesene Kenntnisse über den Schwefelstoffwechsel. Die Schwierigkeiten, die sich bei seiner Erforschung ergeben, kommen vor allem daher, dass der Schwefel ein ausserordentlich plastisches Element darstellt, das mit Leichtigkeit in verschiedenster Form auftritt.

Die verschiedenen Schwefelverbindungen beeinflussen sich gegenseitig und treten fortwährend mit einander in Reaktion. Einmal kann der Schwefel seine Wertigkeit ändern von negativ zwei zu positiv vier- und sechswertigem Schwefel. Dabei geht er verschiedene Oxydations- und Reduktionsstufen ein. Die Verbindungen werden durch den Luftsauerstoff geändert. Ein Bild der Plastizität des Schwefels geben uns die von Kühnau aufgezeichneten Umsetzungen der Schwefelverbindungen in Schwefelwässern unter dem Einfluss von Luftsauerstoff. 5).

Nun ist es sehr wahrscheinlich, dass ähnliche Verhältnisse bei der Urinbildung vorliegen. Der Schwefel wird in verschiedenen Mengen als Sulfat erscheinen, abhängig von mehreren Faktoren, wie pH und Ionenzusammensetzung in qualitativer und quantitativer Hinsicht. Deshalb fällt es schwer, genaue Daten über den Schwefelstoffwechsel zu erhalten.

Eine weitere Schwierigkeit liegt auf methodischem Gebiet, da bisher kein Vorgehen erlaubt, auf einfache und in quantitativer Hinsicht einwandfreie Weise die einzelnen Schwefelverbindungen zu fassen. Eine Tatsache, die angesichts der Plastizität des Schwefels nicht verwundert.

Zudem könnten selbst mit exaktesten massanalytischen Methoden die eingangs erwähnten Probleme, insbesondere was die Schwefelausscheidung betrifft, kaum befriedigend gelöst werden, da die Einzelresultate trotz ihrer Genauigkeit untereinander zu verschieden wären. Dies infolge der Vielzahl der die Schwefelausscheidung beeinflussenden, kaum bestimmbar Faktoren. Den bedeutendsten dieser Faktoren stellt wohl die aufgenommene Nahrung dar, die bezüglich Schwefelgehalt sowohl in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht stark variieren kann. Aus diesen Gründen können

vorerst nur Untersuchungen in grösstem Umfange zu einem, den wirklichen Gegebenheiten nahestehenden, brauchbaren Mittelwert führen.

Und nur so kann den eingangs erwähnten Problemen nähergerückt werden. Um Untersuchungen in grosser Zahl durchzuführen, bedarf es jedoch einer einfachen, billigen, rasch arbeitenden und trotzdem genügend exakten Methode. Aus diesen Ueberlegungen heraus wurde die Aufgabe gestellt, eine Schnellmethode zur Sulfatbestimmung im Urin auszuarbeiten, die für serienmässige Untersuchungen geeignet wäre. Sie sollte einfach in der Ausübung sein, wenig Arbeitszeit beanspruchen und keine komplizierten Apparaturen benötigen.

SULFATBESTIMMUNGEN IM URIN

In den letzten zwanzig Jahren hat man sich mit der Schwefelbestimmung im Urin wenig befasst. Erst in neuerer Zeit wendet sich das Interesse von neuem dem Schwefelstoffwechsel zu, da man an Hand von Untersuchungen mit Isotopen neue Möglichkeiten hat, diesem Fragenkomplex beizukommen. Die meisten Beschreibungen von Sulfatbestimmungen vor allem im Blut, seltener im Urin, findet man in den Jahren zwischen 1910 und 1930.

Im Folgenden werden die verschiedenen Möglichkeiten im Prinzip geschildert und mit einem kurzen, kritischen Hinweis versehen.

1. titrimetrische Bestimmungen.

- a) Benzidinsulfat wird mit Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert. 6) und 7). Diese Methode wird weiter unten noch genauer besprochen werden, da sie als Kontrollmethode benützt wird.
- b) Benzidinsulfat wird mit NaOH gegen Phenolrot titriert. 8)
- c) Benzidinsulfatniederschlag wird mit einer Nitritlösung titriert, bis Stärkepapier sich beim Tüpfeln bläulich verfärbt. 9)

Die massanalytischen Methoden sind an sich sehr geeignet und sehr genau. Die Genauigkeit wird aber durch die quantitative Benzidinfällung bestimmt, die ihrerseits mit den weiter unten angeführten Fehlermöglichkeiten behaftet ist.

2. gravimetrische Bestimmungen.

Fällungen von Sulfaten mit Bariumchlorid. 10) Die Bariumsulfatmethode eignet sich nur in Abwesenheit von Phosphat sehr gut. Hier stören schon sehr kleine Mengen Phosphat im Gegensatz zur Benzidinsulfatmethode. Weiter wirken dreiwertige Metalle und grössere Calciummengen störend. Die Methode benötigt wesentlich mehr an Zeitaufwand und Apparaturen als die Benzidinsulfatmethode.

3. nephelometrische Bestimmungen.

a) Vergleich der Dichtigkeit des Bariumsulfatniederschlages mit der Dichtigkeit einer Standardlösung von K_2SO_4 . 11) Nach O. Eichler soll aber die Dichtigkeit je nach Azidität und Menge von Trichloressigsäure variieren. 12)

b) Die Methode wurde verfeinert durch Zusatz von Gelatine als Stabilisator und Beachtung einer konstanten Azidität von pH 2,8 bis pH 3. Der Autor gibt eine Fehlerbreite von nicht über 5 % an.

Bei den nephelometrischen Messungen stören fremde Trübungen und apparativ sind kompliziertere Geräte nötig. Chatron braucht die nephelometrische Methode für Lösungen, die weniger als 0,05 mg. S pro ccm enthalten, also vor allem für Bestimmungen im Blut, da die Benzidinmethode dann nicht mehr anwendbar sei. 13)

4. Adsorptionsindikator.

An $Mg(OH)_2$ wird Fluorescein nicht adsorbiert, solange SO_4^{2-} in Lösung ist. 14) 10)

Die Adsorptionsindikatoren in gefärbten Harnlösungen sind nicht brauchbar.

5. Sulfatlösungen werden mit $BaCrO_4$ in essigsaurer Lösung geschüttelt.

Dabei wird soviel Chromat frei, als Ba durch SO_4^{2-} gefällt wird. Das freie Chromat wird bestimmt:

a) jodometrisch 15)

b) colorimetrisch mit Diphenylcarbacid. 16) und 17)

Colorimetrische Methode wird von Morgulis und Hamphill kritisiert, da Störungen durch Phosphate nicht beachtet wurden. 18) Auch wir sind der Meinung, dass die Störungen durch selbst kleine Mengen an Phosphat zu gross sind.

Nach einer Arbeit von Manov G.G. und Kirk P.L. aus dem Jahr 1938 besteht die Auffassung, dass auf Grund dieser beiden letzten Verfahren keine Mikromethode ausgearbeitet werden kann. 19)

6. colorimetrische Bestimmungen.

- a) Bei Zusatz von Jodjodkali zu Benzidinsulfat entsteht eine Braunfärbung, die colorimetrisch gemessen wird. 20) Diese Methode zeigt keinen Vorteil gegenüber der gewöhnlichen Benzidinmethode.
- b) Kuppelung von Benzidinsulfat mit Phenolreagens von Folin gibt eine gelbe Farbe. 21)
Die Gelbfärbung im Urin wird Schwierigkeiten machen. Beide Methoden sind an sich brauchbar.
- c) Rotbraune, stabile Farbe entsteht bei Kuppelung mit Na - β - Naphthochinon -4- sulfat. 22)
- d) Kuppelung mit Thymol zu roter Farbe. 23)
- e) Kuppelung mit Dimethylaminobenzaldehyd. 24)
c), d) und e) Die Methoden müssen besonders auf fremde Einflüsse genau geprüft werden und benötigen apparativ ein leistungsfähiges Kolorimeter.
- f) Bildung eines Farbstoffes mit Phosphorwolframmolybdänreagens. 25)
Diese Methode ist analytisch ziemlich schwierig, bezüglich des chemischen Reaktionsverlaufes.

Nach Chatron 26) gibt es für die Sulfatbestimmung nur zwei Verfahren, die zu einer brauchbaren Methode ausgearbeitet werden können.

- 1. Volumetrisch mittels Benzidin für Lösungen, die wenigstens 60 mg Schwefel pro lt. an anorganischem Sulfat enthalten, also für Verhältnisse wie sie im Urin vorhanden sind.
- 2. Nephelometrisch mittels kolloidalem Bariumsulfat, wenn weniger als 0,05 mg/ ccm vorhanden ist, wie für Blutanalysen.

Die anderen Verfahren seien entweder zu langwierig, zu schwerwiegenden Fehlern unterworfen oder benötigen eine zu grosse Menge an Material.

SULFATBESTIMMUNG VON FISKE ALS KONTROLLMETHODE 6)

Wir wählten gerade diese Methode zur Kontrolle unserer eigenen Arbeit, einmal, weil sie als Routinemethode im medizinisch-chemischen Labor des Kantonsspitals Zürich gebraucht wird. Es werden allerdings relativ selten Sulfatbestimmungen gemacht, eigentlich nur im Zusammenhang mit Benzolvergiftungen, wo der Sulfatgehalt des Urins stark ansteigt. Dabei wird mit einem durchschnittlichen Fehler von 10% gerechnet. Ein weiterer Grund für die Wahl dieser Kontrollmethode ist, dass verschiedene andere Autoren diese Methode für ihre wissenschaftlichen Arbeiten gebraucht haben, wie W.R. Starnes und R.S. Teague 27) oder H. Tarver und C.L.A. Schmidt. 28) Hoffmann W.S. hat die Fiskemethode ebenfalls als Kontrollmethode herangezogen. 29) Sie steht im Handbuch von Folin 30) als Standardmethode für Sulfatbestimmungen beschrieben und gilt gegenwärtig als zuverlässigster Analysengang.

Prinzip:

Die Phosphate im Urin werden mittels $MgCO_3$ ausgefällt und abfiltriert. Es folgt die Ausfällung der Sulfate mit Benzidindihydrochloridlösung. Das gefällte Benzidinsulfat wird filtriert und mit n/50 NaOH gegen Phenolphthalein titriert.

Reagentien:

Benzidindihydrochlorid : 4 g Benzidin werden in einem 250 ccm fassenden Messkolben mit ca. 150 ccm destilliertem Wasser und 50 ccm n HCl versetzt. Schütteln bis zur Lösung, bis zur Marke mit destilliertem Wasser auffüllen. Falls die Lösung nicht klar sein sollte, muss filtriert werden.

Phenolphthalein

concentriertes Ammoniak

5 % Ammoniumchlorid

Magnesium carbonatum siccum, fein zerstoßen

0,045 % alkoholische Bromphenolblaulösung

Azeton 95%

n/50 Natronlauge

ca n Salzsäure

Verfahren:

wie es leicht modifiziert nach der Vorschrift von Fiske im medizinisch-chemischen Labor des Kantonsspitals Zürich ausgeführt wird.

Entfernung der Phosphate:

In einen 100er Messzylinder gibt man 20 ccm Urin. Mit Aqua bidestillata auf ca 50 ccm verdünnen. Man fügt 1 Tropfen Bromphenolblau und concentrirtes Ammoniak tropfenweise zu, bis sich die Lösung schwach rosa färbt. 10 ccm einer 5 % Ammoniumchloridlösung und ca 1,5 g fein zerstossenes Magnesiumcarbonat werden zugegeben. Bis zur Marke mit destilliertem Wasser auffüllen. Gut mischen, ca 1 Minute schütteln und 10 Minuten stehen lassen. Durch gewöhnlichen Filter in Kölbchen filtrieren.

Sulfatfällung:

5 ccm des phosphatfreien Filtrates werden in ein 50 er Becherglas pipettiert. Zufügen von 2 Tropfen Bromphenolblau und 5 ccm destilliertem Wasser. Normal-Salzsäure wird hineingetropft bis die letzte Spur der Blaufärbung verschwunden ist und die Lösung gelb wird. 2 ccm Benzidindihydrochloridlösung werden tropfenweise zugegeben. 2 Minuten stehen lassen, Zufügen von 4 ccm Azeton, 10 Minuten stehen lassen. Der Niederschlag wird durch ein kleines Filter Nr. 595 in einen 50 ccm Erlenmeyer quantitativ filtriert. Becherglas zweimal mit je 1 ccm Azeton auswaschen und filtrieren. Dann 1 ccm Azeton auf das Filter geben. Filter mit ca. 12 ccm Aqua destillata fraktioniert in das Becherglas spülen und Filter hineingeben. 2 bis 4 Tropfen Phenolphthalein werden hineingetropft und die Aufschwemmung zum Sieden gebracht. Noch in heissem Zustand wird mit n/50 Natronlauge titriert bis zur gut sichtbaren Rosafärbung.

Berechnung:

1 ccm n/50 NaOH ist äquivalent 0,32 mg S. Gebrauchte ccm n/50 NaOH mal 0,32 ergeben mg anorganischen Schwefel in 5 ccm Filtrat, oder mal 0,96 ergeben mg anorganisches SO_4 in 5 ccm Filtrat. Das erhaltene Resultat multipliziert mit 100 ergibt den Schwefel- bzw. Sulfatgehalt in 100ccm Urin.

UNSERE SULFATBESTIMMUNG OHNE PHOSPHATFÄLLUNG

Wir selbst haben ebenfalls die Sulfatbestimmung mit Benzidindihydrochlorid gewählt. Sie ist einfach in der Ausübung und benötigt keine speziellen Apparaturen. Im Gegensatz zu Folin versuchten wir die Phosphatfällung zu umgehen, da es für eine serienmässige Urinuntersuchung wichtig erschien, die Methode möglichst einfach zu gestalten und die Arbeitszeit auf ein Minimum zu beschränken.

Prinzip:

Das im Urin sich befindende anorganische Sulfat wird in saurem Milieu mit Benzidindihydrochlorid zu unlöslichem Benzidinsulfat gefällt. Der filtrierte Niederschlag wird mit 0,1 n Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert. Benzidin ist eine sehr schwache Base und Benzidinsulfat dissoziiert leicht. Bei der Titration reagiert Benzidinsulfat, wie wenn es eine entsprechende Menge Schwefelsäure wäre. Benzidin reagiert neutral gegenüber Phenolphthalein. 1 ccm 0,1 n Natronlauge entspricht 4,803 mg. Sulfat.

Reagentien:

Benzidindihydrochloridlösung siehe Methode von Fiske. 6)
n Salzsäure
Ammoniak conc.
Phenolphthalein
0,1 n Natronlauge

Verfahren:

10 ccm Urin werden in ein 400 ccm Becherglas pipettiert und auf 100 ccm mit destilliertem Wasser verdünnt. Die Lösung wird 10 Minuten gekocht. Unter Zusatz von Salzsäure beziehungsweise verdünntem Ammoniak wird ein pH von 2,7 bis 3,0 hergestellt, nach dem Indikatorpapier Oxyphen. Benzidindihydrochlorid wird im Ueberschuss (ca 50 ccm) tropfenweise zugegeben. Owen 31) verlangt einen Ueberschuss an Benzidin, da dieser die Löslichkeit des Benzidinsulfatniederschlages vermindert. Die überstehende Flüssigkeit sollte ca 1 % Benzidinüberschuss enthalten. Nach ca. 12 Stunden ist das Benzidinsulfat quantitativ ausgefallen. Der Niederschlag wird filtriert mit aschenfreiem Filterpapier von Schleicher und Schuell Nr 589², 12,5 cm im Durchmesser. Das Becherglas wird sechs mal mit ungefähr

je 100 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit ca 100 ccm destilliertem Wasser in das Becherglas gespült und das Filter hineingegeben. Die Aufschwemmung wird bis zum Sieden erhitzt und sofort in heissem Zustand mit 0,1 n Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert.

Berechnung:

1 ccm 0,1 n Natronlauge entspricht 4,803 mg SO_4 in 10 ccm Urin. Will man sich ein Bild über die Schwefelausscheidung machen, muss man selbstverständlich die ausgeschiedene Menge kennen und den Sulfatgehalt auf diese Menge berechnen.

BESTIMMUNG DES OPTIMALEN pH BEREICHES

Da auf die Entfernung der Phosphate verzichtet wird, muss mit einer optimalen Wasserstoffionenkonzentration gearbeitet werden, um den Fehler durch eventuelle Phosphatausfällung möglichst zu verringern.

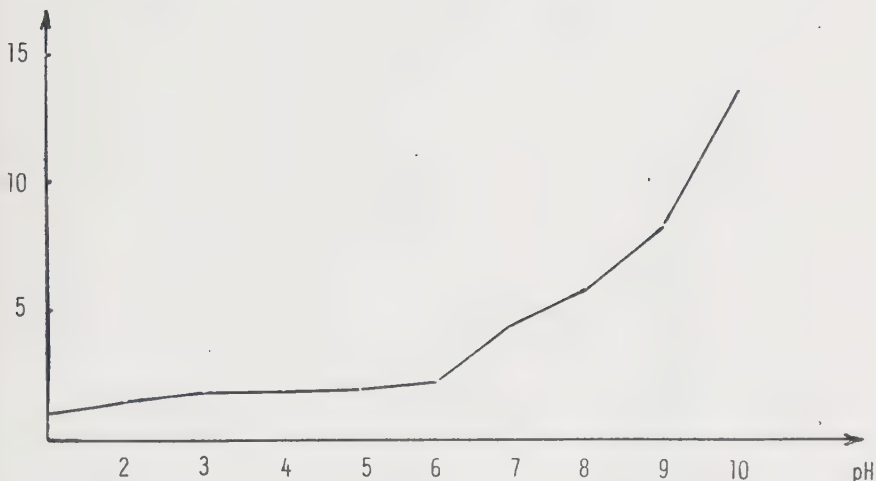
In 10 Bechergläsern werden je 10 ccm Urin in 100 ccm destilliertem Wasser 10 Minuten gekocht. Mit n Salzsäure und verdünntem Ammoniak wird eine pH Reihe von pH 1 bis pH 10 mit dem Merck'schen Universalindikatorpapier hergestellt. 20 ccm Benzidindihydrochloridlösung werden tropfenweise zugegeben. Der sich bildende Niederschlag wird in Bezug auf Farbe, Menge und Schnelligkeit des Auftretens beobachtet. Nach ca. 12 Stunden wird der Niederschlag titriert.

Kurve 1 siehe nächste Seite.

Bei der Bestimmung von Urinsulfat ergibt sich aus Kurve 1 und Tabelle 1 dass der günstigste pH Bereich zur Fällung von Benzidinsulfat zwischen pH 3 und pH 5 liegt. Im Laufe der Arbeit haben wir gesehen, dass die günstigste Wasserstoffionenkonzentration knapp unter pH 3,0 liegt, wo auch grössere Phosphatmengen nicht störend wirken. Auch im chemischen Institut der Eidg. Techn. Hochschule werden Sulfatbestimmungen in Wasseranalysen bei einem pH gerade unterhalb pH 3,0 vorgenommen.

K u r v e 1: Titration des Benzidinsulfates.

ccm 0,1 n NaOH



TESTIERUNG UNSERER METHODE

An Hand von sechs verschiedenen Testlösungen wird unsere Methode mit derjenigen von Fiske verglichen. Pro Testlösung werden mit jeder Methode je drei Bestimmungen gemacht. Von jeder Bestimmung wird der Fehler in % angegeben. Die bekannte Sulfatmenge wird als 100% angenommen, und es wird berechnet, um wieviel % der gefundene Sulfatgehalt vom bekannten differiert. Das arithmetische Mittel dieser Fehlerwerte in % von je drei Parallelbestimmungen ergibt den durchschnittlichen Fehler für die einzelne Testlösung. Die mittlere Streuung wird berechnet nach der Formel:

$$\sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}}$$

wobei " d " die Differenz des gefundenen Fehlers in % vom durchschnittlichen Fehler und
" n " die Anzahl der Parallelversuche bedeuten.

Tabelle 1

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Auftreten der Trübung nach: deutliche Trübung nach:	5 ccm. 10 ccm.	6 ccm. 12 ccm.	2 ccm. 4 ccm.	1,5 ccm. 6 ccm.	1,5 ccm. 3,5 ccm.	1. gt. 1. gt.	1. gt. 1. gt.	1. gt. 1. gt.	1. gt. 1. gt.	1. gt. 1. gt.
Art der Trübung	schwebend					sinkt, weiss				
Niederschlagsmenge über Nacht:										
Farbe des Niederschlages:	opak					hell- gelb	weiss- gelb	weiss- gelb	milchig- weiss	milchig- weiss

Testlösung a und b stellen reine Sulfatlösungen dar, Testlösung a mit 60 mg SO_4 in 100 ccm, Testlösung b mit 190 mg SO_4 in 100 ccm. Aus Tabelle 2 und 3 geht hervor, dass der durchschnittliche Fehler mit der Methode nach Fiske etwas kleiner ist, als mit der unsern, nämlich mit der Methode nach Fiske + 7,7 % beziehungsweise + 6,3 %, mit unserer Methode + 12,6 % beziehungsweise + 9,9 %. Die mittlere Streuung ist ebenfalls geringer und beträgt mit der Methode nach Fiske $\pm 3,7$ % beziehungsweise $\pm 0,3$ % und bei unserer Methode $\pm 7,0$ % beziehungsweise $\pm 4,6$ %.

Testlösung c entspricht den Verhältnissen im Urin in Bezug auf Sulfat-, Phosphat- und Chloridgehalt. Die Angaben von Lehnartz dienten bei der Herstellung der Testlösung als Unterlage. Lehnartz 32) gibt im Tagesurin von 1200 bis 1500 ccm eine Gesamtmenge von 2,4 g SO_4 , 4,1 g PO_4 und 8,9 g Cl an. Testlösung c enthält in 100 ccm 160 mg Sulfat als Kaliumsalz 280 mg Phosphat als Natriumtriphosphat und 600 mg Chlorid als Kochsalz. Tabelle 4 zeigt, dass dieser Phosphatgehalt keinen wesentlichen Einfluss auf die Genauigkeit der Methode hat. Die Fiskemethode weist einen durchschnittlichen Fehler von + 10 % und eine mittlere Streuung von $\pm 3,5$ %, unsere Methode + 12, % beziehungsweise $\pm 4,9$ % auf.

Fiske verlangt von einer genauen Sulfatbestimmungsmethode, dass auch 10 mg Phosphat auf 1 mg Schwefel keinen störenden Einfluss habe. Vor allem sei dies nötig, wenn der Sulfatgehalt nicht im Tagesurin, sondern in kürzeren Zeitabständen gemessen werde, weil dann die ionalen Konzentrationen grösseren Schwankungen unterworfen seien.

Testlösung d enthält 160 mg SO_4 , was 53,33 mg S entspricht, 500 mg PO_4 und 600 mg Cl. Das Verhältnis S: PO_4 verhält sich wie 1:9,4. Tabelle 5 zeigt, dass die Methode von Fiske von diesem hohen Phosphatgehalt nicht gestört wird. Der durchschnittliche Fehler beträgt + 3,2 % und die mittlere Streuung $\pm 7,9$ %. Unsere Methode erfüllt dieses, allerdings strenge Kriterium nicht. Sie weist einen durchschnittlichen Fehler von + 44 % und eine mittlere Streuung von $\pm 7,9$ % auf.

Testlösung e enthält doppelt soviel Phosphat wie Fiske verlangt. Auch bei diesem sehr hohen Phosphatgehalt wird die Methode von Fiske nicht wesentlich beeinflusst. Unsere Methode hingegen zeigt einen Fehler von + 673 % und eine mittlere Streuung von ± 103 %.

Die Abhängigkeit der Sulfatbestimmung vom Phosphatgehalt einer Lösung wird in den Kurven 8 und 9 graphisch dargestellt. Auf der Abscisse ist der Phosphatgehalt, auf der Ordinate der Logarithmus des mittleren Fehlers in % angegeben. Die Fiskemethode weist annähernd eine Gerade auf, ihre Genauigkeit wird auch durch hohe Phosphatgehalte nicht gestört. Bei unserer Methode zeigt sich ein rapider Anstieg von Fehler und Streuung, sobald der Phosphatgehalt Normalwerte überschreitet.

Weiter verlangt Fiske, dass 60 mg Chlorid auf 1 mg S eine Sulfatbestimmung nicht stören darf. Testlösung f enthält in 100 ccm 160 mg SO_4 '' 280 mg PO_4 ''' und 3000 mg Cl'. Tabelle 7 und Kurve 5 zeigen, dass die Resultate weder mit der Methode von Fiske noch mit der unsrigen durch diesen hohen Chloridgehalt verschlechtert werden. Der durchschnittliche Fehler beträgt bei Fiske + 6 %, bei uns + 15 %, die mittlere Streuung bei Fiske $\pm 6,9$ % und bei uns $\pm 7,5$ %.

Da unsere Methode als Schnellmethode dienen soll, wird absichtlich auf jeden komplizierenden Arbeitsgang verzichtet, auf Kosten der Fehlerbreite. Es sollen die Reagentien und Instrumente auf eventuell vorhandenen Sulfatgehalt geprüft werden. Es wird statt mit Urin mit destilliertem Wasser gearbeitet und diese Fehlermöglichkeit als unwesentlich befunden, wie aus Tabelle 9 zu ersehen ist.

Eine Urinprobe eines gesunden Menschen wird auf ihren Sulfatgehalt geprüft. Einer andern Harnprobe des gleichen Urins fügen wir eine entsprechende Menge der Testlösung c zu, also mit 160 mg SO_4 '' in 100 ccm. Es soll geprüft werden, wie viel von dem zugefügten Sulfat bei der erneuten Analyse wieder gefunden wird.

Nach der Methode von Fiske wird 6,6 %, nach unserer Methode 11,6 % zu viel Sulfat gefunden, was im Bereich der Fehlergrenzen der beiden Methoden liegt. Daraus zeigt sich, dass dem Urin nachträglich zugefügtes Sulfat nach beiden Methoden quantitativ wieder bestimmt werden kann, siehe Tabelle 9.

Wenn wir die Resultate aller Bestimmungen berücksichtigen, erhalten wir für die Methode nach Fiske einen durchschnittlichen Fehler von $+ 7 \%$ und eine mittlere Streuung von $\pm 4,4 \%$. Beide Werte sind bei unserer Methode grösser. Der durchschnittliche Fehler beträgt $+ 12 \%$, die mittlere Streuung $\pm 5,2 \%$, wobei die Resultate von Testlösung c und d mit den hohen Phosphatgehalten bei unserer Methode nicht mitbestimmt wurden. Siehe Kurve 7.

TABELLEN - UND KURVENMATERIAL

Tabelle 2: Testlösung a enthält in 100 ccm Aqua dest.:
60 mg SO_4 ".
in je 3 Paralleluntersuchungen werden folgende
Resultate gefunden.

<u>Methode nach Fiske</u>		<u>unsere Methode</u>	
mg SO_4 "	Fehler in %	mg SO_4 "	Fehler in %
67,2	+ 12,0 %	67,2	+ 12,0 %
63,3	+ 5,6 %	72,0	+ 20,0 %
63,3	+ 5,6 %	62,4	+ 6,0 %
durchschn. Fehler: + 7,7 %		durchschn. Fehler: + 12,6 %	
mittlere Streuung: $\pm$ 3,7 %		mittlere Streuung: $\pm$ 7,02 %	

Tabelle 3: Testlösung b enthält in 100 ccm Aqua dest.:
190 mg SO_4 ".
in je 3 Paralleluntersuchungen werden folgende
Resultate gefunden.

<u>Methode nach Fiske</u>		<u>unsere Methode</u>	
mg SO_4 "	Fehler in %	mg SO_4 "	Fehler in %
201,6	+ 6,1 %	201,7	+ 6,0 %
201,6	+ 6,1 %	206,5	+ 8,0 %
202,5	+ 6,6 %	218,5	+ 15,0 %
durchschn. Fehler: + 6,3 %		durchschn. Fehler: + 9,9 %	
mittlere Streuung: $\pm$ 0,3 %		mittlere Streuung: $\pm$ 4,6 %	

Tabelle 4: Testlösung c enthält in 100 ccm Aqua dest.:
160 mg SO_4 ", 280 mg PO_4''' , 600 mg Cl' .
je 3 mal werden gleiche Mengen auf ihren Sul-
fatgehalt geprüft.

<u>Methode nach Fiske</u>		<u>unsere Methode</u>	
mg SO_4 "	Fehler in %	mg SO_4 "	Fehler in %
182,4	+ 14,0 %	172,9	+ 8,0 %
172,8	+ 8,0 %	187,3	+ 17,0 %
172,8	+ 8,0 %	177,7	+ 11,0 %
durchschn. Fehler: + 10,0 %		durchschn. Fehler: + 12,0 %	
mittlere Streuung: $\pm$ 3,5 %		mittlere Streuung: $\pm$ 4,9 %	

Tabelle 5: Testlösung d enthält in 100 ccm Aqua dest.:
 160 mg $\text{SO}_4^{''}$, 500 mg $\text{PO}_4^{'''}$, 600 mg Cl' .
 3 mal werden gleiche Mengen auf ihren Sulfat-
 gehalt geprüft.

Methode nach Fiske

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
178,6	+ 11,0 %
153,6	- 4,0 %
163,2	+ 2,0 %

durchschn. Fehler : + 3,2 %

mittlere Streuung : $\pm$ 7,9 %

unsere Methode

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
235,3	+ 47,0 %
240,1	+ 50,0 %
216,1	+ 35,0 %

durchschn. Fehler: + 44,0 %

mittlere Streuung: $\pm$ 7,9 %

Tabelle 6: Testlösung e enthält in 100 ccm. Aqua dest.:
 160 mg $\text{SO}_4^{''}$, 1000 mg $\text{PO}_4^{'''}$, 600 mg Cl' .
 3 mal werden gleiche Mengen auf ihren Sulfat-
 gehalt geprüft.

Methode nach Fiske

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
178,6 ⁴	+ 11,6 %
182,4	+ 14,0 %
163,2	+ 2,0 %

durchschn. Fehler: + 9,2 %

mittlere Streuung: $\pm$ 6,3 %

unsere Methode

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
1056	+ 560,0 %
1383	+ 764,0 %
1277	+ 795,5 %

durchschn. Fehler: + 673,7%

mittlere Streuung: $\pm$ 103,5%

Tabelle 7: Testlösung f enthält in 100 ccm Aqua dest.:
 160 mg $\text{SO}_4^{''}$, 280 mg $\text{PO}_4^{'''}$, 3000 mg Cl' .
 3 mal werden gleiche Mengen auf ihren Sulfat-
 gehalt geprüft.

Methode nach Fiske

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
182,4	+ 14,0 %
163,2	+ 2,0 %
163,2	+ 2,0 %

durchschn. Fehler: + 6,0 %

mittlere Streuung: $\pm$ 6,9 %

unsere Methode

mg $\text{SO}_4^{''}$	Fehler in %
182,5	+ 14,0 %
172,9	+ 8,0 %
196,9	+ 23,0 %

durchschn. Fehler: + 15,0 %

mittlere Streuung: $\pm$ 7,5 %

Tabelle 8: Statt einer Testlösung oder Urin wird mit Aqua
 dest. gearbeitet, zur Prüfung der Sauberkeit
 von Reagentien und benötigten Instrumenten.

Benötigte ccm 1/10 n NaOH bzw. 1/50 n NaOH zur
Neutralisation von ev. vorhandener Schwefelsäure.

Methode nach Fiske

0,3 ccm 1/10 n NaOH
0,5 ccm
0,5 ccm

unsere Methode

0,5 ccm 1/50 n NaOH
0,6 ccm
0,45 ccm

Tabelle 9: a) Urinprobe wird auf Sulfatgehalt geprüft.

Methode nach Fiske

mg SO₄"
120,0
134,4
115,2

123,2 im Durchschnitt

unsere Methode

mg SO₄"
124,8
127,2
144,1

132,0 im Durchschnitt

b) einer andern Harnprobe des gleichen Urins
wird eine entsprechende Menge der Testlösung
c zugefügt, das heisst 160 mg SO₄" pro 100 ccm
Lösung.

Methode nach Fiske

mg SO₄"
288,0
288,0
302,4

292,8 im Durchschnitt

unsere Methode

mg SO₄"
304,9
312,2
314,6

310,6 im Durchschnitt

c) Differenz des durchschnittlichen Sulfatge-
haltes der Urinprobe a) von der Mischung b)
sollte die zugefügte Sulfatmenge ergeben.

Methode nach Fiske

mg SO ₄ "	Fehler in %
164,8	+ 4 %
164,8	+ 4 %
<u>179,2</u>	+ 12 %

durchschn. Fehler: + 6,6 %
mittlere Streuung: ± 5,3 %

unsere Methode

mg SO ₄ "	Fehler in %
172,9	+ 8,0 %
180,2	+ 12,6 %
<u>182,5</u>	+ 14,1 %

durchschn. Fehler: + 11,6 %
mittlere Streuung: ± 3,2 %

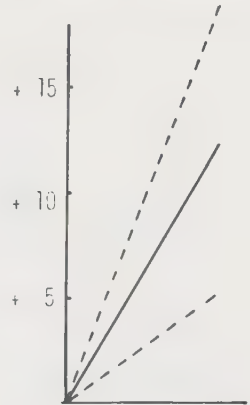
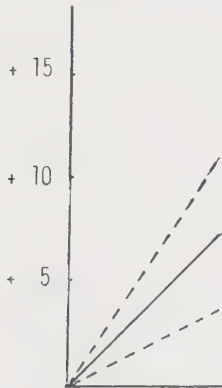
Nachfolgend werden die Resultate der Tabellen 3 bis 10 graphisch aufgetragen. Der Fehler in % wird mit einem Strich, die Streuung mit einer gestrichelten Linie dargestellt. Bezüglich der Testlösungen bedeutet 2/3 cm gleich 250 mg der entsprechenden Anionen.

Kurve 2 Testlösung a enthält in 100 ccm Aqua dest.:
60 mg SO_4 ".

Anionen in mg %
 SO_4 " PO_4 " " Cl "

Methode n. Fiske

unsere Methode

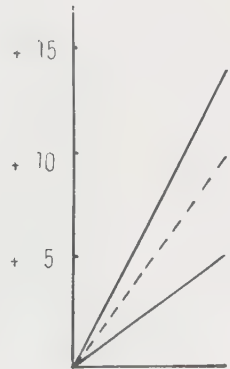
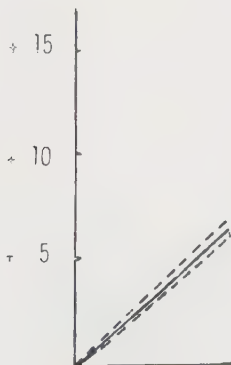


Kurve 3 Testlösung b enthält in 100 ccm Aqua dest.:
190 mg SO_4 ".

Anionen in mg %
 SO_4 " PO_4 " " Cl "

Methode n. Fiske

unsere Methode



Kurve 4 Testlösung c enthält in 100 ccm Aqua dest.:

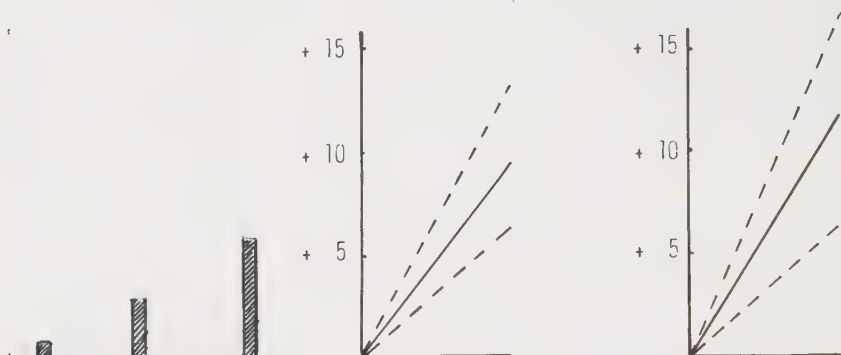
160 mg $\text{SO}_4^{''}$, 280 mg $\text{PO}_4^{'''}$, 600 mg Cl' .

Anionen in mg

Methode n. Fiske

unsere Methode

$\text{SO}_4^{''}$ $\text{PO}_4^{'''}$ Cl'



Kurve 5 Testlösung f enthält in 100 ccm Aqua dest.:

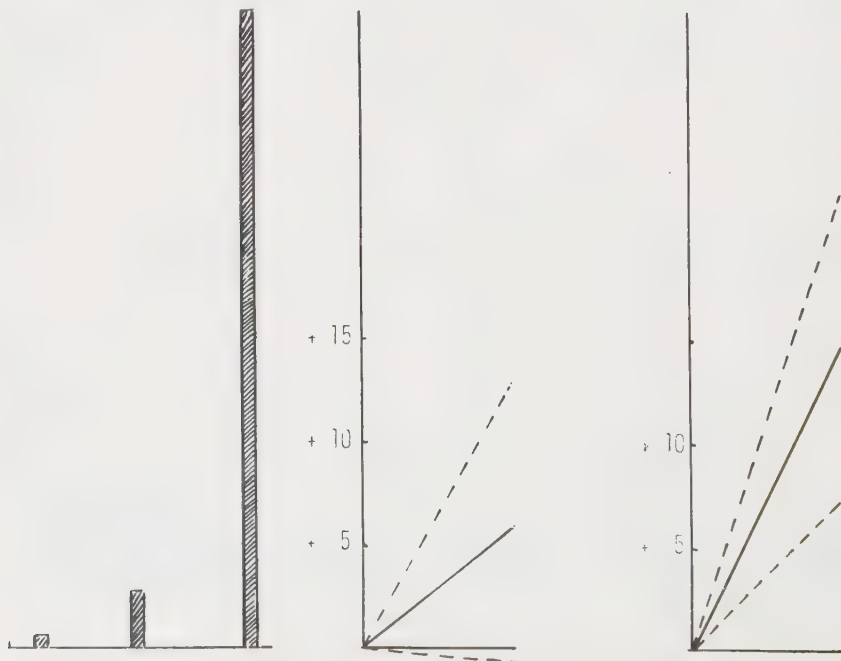
160 mg $\text{SO}_4^{''}$, 280 mg $\text{PO}_4^{'''}$, 3000 mg Cl' .

Anionen in mg

Methode n. Fiske

unsere Methode

$\text{SO}_4^{''}$ $\text{PO}_4^{'''}$ Cl'



Kurve 6 Testlösung d enthält in 100 ccm Aqua dest.:

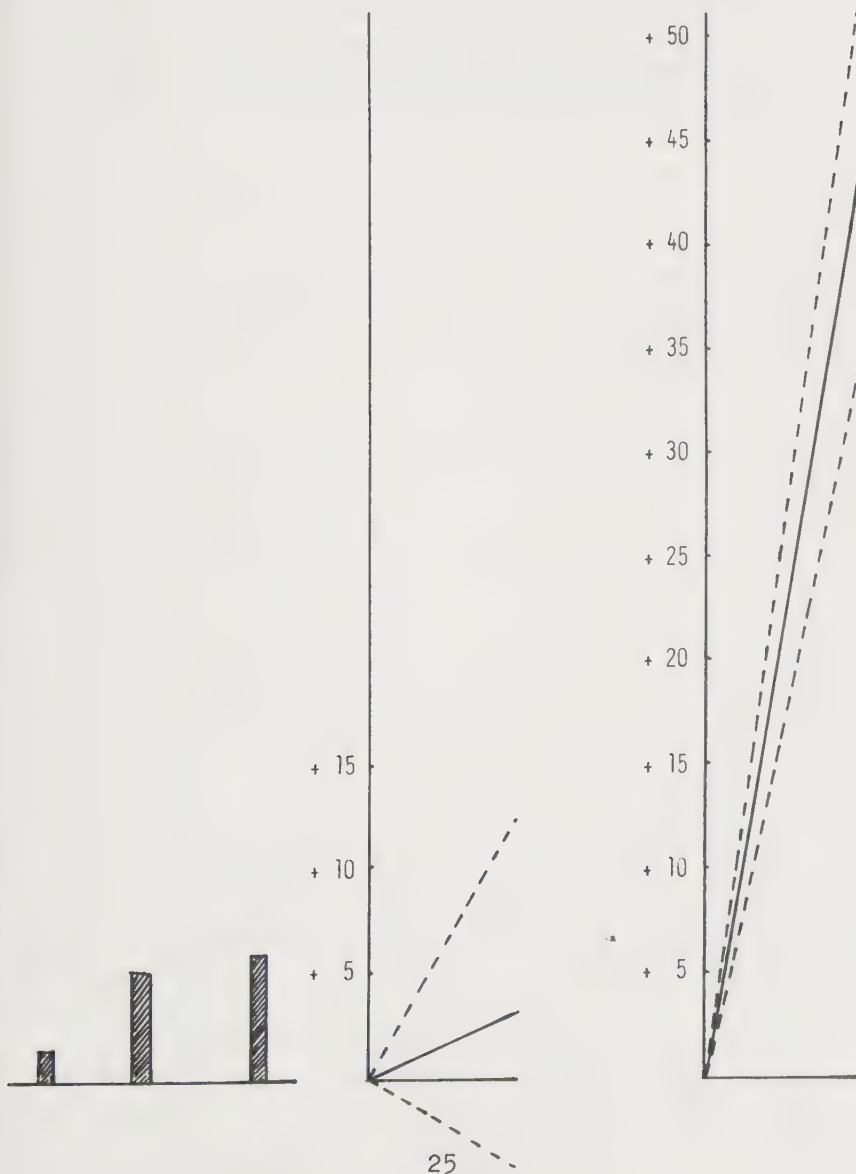
160 mg SO_4'' , 500 mg PO_4''' , 600 mg Cl' .

Anionen in mg %

Methode n. Fiske

unsere Methode

SO_4'' PO_4''' Cl'

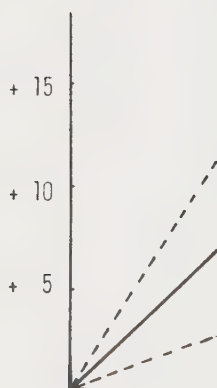


Kurve 7 Der durchschnittliche Fehler in % und die mittlere Streuung der Methode nach Fiske und unserer Methode werden nebeneinander gestellt. Die Werte wurden erhalten unter Berücksichtigung der Resultate aller Bestimmungen. Bei unserer Methode wurden die Werte von Testlösung c und d mit den hohen Phosphatgehalten nicht mitbestimmt.

Der durchschnittliche Fehler wird mit einer ausgezogenen, die mittlere Streuung mit einer gestrichelten Linie dargestellt.

Methode nach Fiske

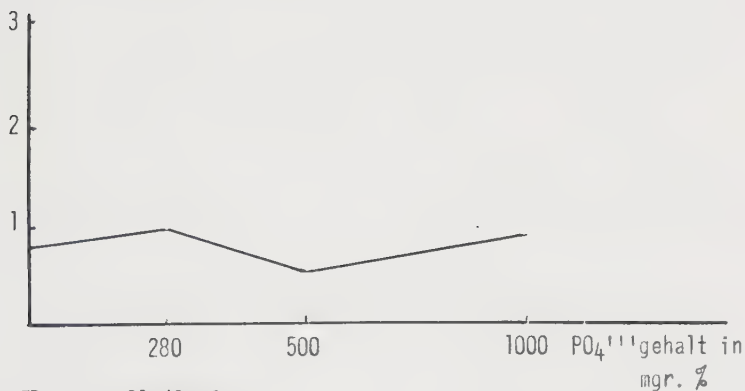
unsere Methode



Abhängigkeit der Sulfatbestimmung vom Phosphatgehalt einer
Lösung:

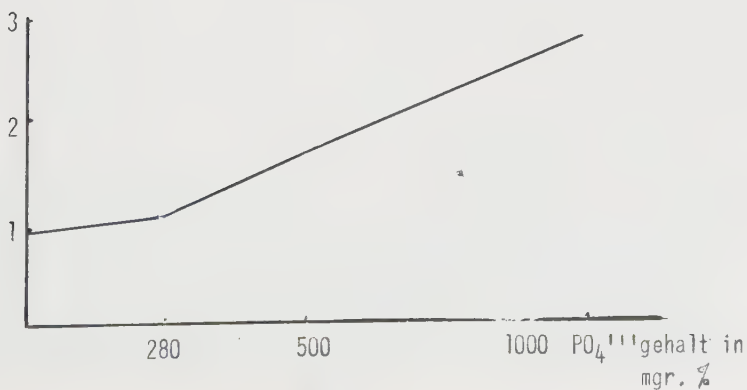
Kurve 8 Methode nach Fiske

Log. des mittleren Fehlers



Kurve 9 Unsere Methode

Log. des mittleren Fehlers



DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Aufgabe gestellt, für serienmässige Sulfatbestimmungen im Urin eine Methode auszuarbeiten, die folgende Bedingungen erfüllen soll: Sie muss einfach in der Ausführung sein, keine komplizierten Apparaturen benötigen und wenig Arbeitszeit beanspruchen. Weiter soll sie billig zu stehen kommen und genügend genaue Resultate liefern.

Von allen eingangs erwähnten Methoden scheint uns die massanalytische Benzidinsulfatbestimmung diese Bedingungen am besten zu erfüllen. Der Analysengang ist sehr einfach, stellt keine technischen Schwierigkeiten und ermöglicht es, mit den üblichen Laboratoriumsinstrumenten auszukommen.

Bei unserer Methode wird bei einer optimalen Wasserstoffionenkonzentration gearbeitet, die durch oben beschriebene Untersuchungen bestimmt wurde, nämlich einem pH knapp unter 3. Das Urinsulfat wird durch einen Ueberschuss an Benzidindihydrochlorid zu Benzidinsulfat niedergeschlagen. Dieser Niederschlag wird mit 1/10 n Natronlauge titriert. Der durchschnittliche Fehler beträgt bei unserer Methode + 12 %, die mittlere Streuung $\pm 5,2$ %.

Als Kontrollmethode wird die Methode nach Fiske gewählt. Sie stellt heute die Standardmethode für Sulfatbestimmungen dar und liefert die genauesten Resultate. Sie weist einen durchschnittlichen Fehler von + 7 % auf mit einer mittleren Streuung von $\pm 4,4$ %. Auch hier wird das Urinsulfat als Benzidinsulfat bestimmt. Im Gegensatz zu unserer Methode werden vor der Bildung des Benzidinsulfatniederschlages die Phosphate entfernt.

Gerade darin finden wir die Möglichkeit, die Bestimmungszeit zu verkürzen, indem ein ganzer Arbeitsgang umgangen wird. Damit sind aber Fehler möglich, auf die schon Fiske hinwies. Er sagte, dass bei der Benzidinsulfatfällung in erster Linie zwei Fehlerquellen in Betracht kommen:

1. Mitfällung von Phosphat als Benzidinphosphat.

Das Löslichkeitsprodukt von Benzidinphosphat steigt mit

abnehmender Wasserstoffionenkonzentration. Bei pH 1,4 fällt kein Benzidinphosphat mehr aus. Ansäuerung des Milieus würde diesen Fehler beseitigen.

2. Auf der andern Seite nimmt die Ausfällung des Benzidinsulfates mit fallendem pH ab. Nach einer Arbeit von Owen 31) liegt das Löslichkeitsminimum von Benzidinsulfat in wässrigem Milieu bei einem pH von $2,75 \pm 0,3$. Rosenheim und Drummond 33) fügten bei ihrer Benzidinsulfatfällung Salzsäure zu, bis Kongopapier rot wurde, was einem pH von 3 bis 5 entspricht.

Auch nach unseren Untersuchungen bleibt der Benzidinsulfatniederschlag am konstantesten bei einem pH knapp unter 3, wie Tabelle 1 und Kurve 1 zeigen.

Aus diesen Ueberlegungen, dass nämlich die Phosphate nur in einem pH Milieu vollständig in Lösung bleiben, in dem die Sulfate bereits nicht mehr quantitativ ausfallen, folgert Owen, dass die Phosphate vor der Sulfatausfällung entfernt werden müssen.

Wir haben uns trotzdem erlaubt, die Phosphatfällung zu umgehen und versuchten den entstehenden Fehler durch ein genau eingehaltenes und optimales pH möglichst zu reduzieren. Wir glauben nämlich, durch die in der Arbeit beschriebenen Untersuchungen erwiesen zu haben, dass der Fehler durch die geringe Phosphatausfällung im Bereich von pH 3 nicht viel grösser ist, als der Fehler, der entsteht, durch die bei der Phosphatausfällung notwendige Filtration. Allerdings sollte der Urin nicht extreme Phosphatwerte enthalten.

Die Umgehung der Phosphatfällung ermöglicht eine Einsparung der Arbeitszeit um etwa ein Drittel. Allerdings geht dieser Vorteil auf Kosten der Genauigkeit. Nach der Methode von Fiske finden wir einen durchschnittlichen Fehler von + 7 %, bei unserer Methode von + 12 %. Diese Genauigkeit gilt jedoch nur für Urin, dessen Phosphatgehalt den Durchschnittswert, nämlich 280 mg PO_4 in 100 ccm Urin nicht wesentlich übersteigt. Auch muss dessen Wasserstoffionenkonzentration für die Analyse genau eingestellt worden sein. Letzteres liefert weiter keinerlei Schwierigkeiten. Mit zunehmendem Phosphatgehalt oberhalb dieses Durchschnittswertes steigen Fehler und Streuungen der Resultate rasch an, wie es an Untersuchungen mit Testlösungen

gezeigt wurde. Das bedingt, dass die Versuchsperson wenig phosphathaltige Nahrung zu sich nehmen soll, um den Phosphatgehalt des Urins sicher unter 280 mg % zu halten. Auch dies stellt keine besonderen Probleme dar, da es sowieso zu fordern ist, Personen, die auf den Schwefelstoffwechsel untersucht werden, in diätetischer Hinsicht vorzubereiten. Dadurch werden zu grosse individuelle Schwefelausscheidungs-differenzen ausgeschaltet, die durch die Nahrung bedingt sind.

Versuchspersonen sollten daher eine quantitativ und qualitativ gleichwertige Nahrung erhalten, besonders was deren Phosphor- und Schwefelgehalt anbetrifft.

Eine weitere Schwierigkeit in der Sulfatbestimmung besteht in der Tatsache, dass der Schwefel ein ausserordentlich plastisches Element darstellt. Mit Leichtigkeit geht er verschiedenste Verbindungen ein, die fortwährend miteinander in Reaktion treten. Deshalb wird es auch nur durch Untersuchungen in grösstem Umfang möglich sein, einen brauchbaren Mittelwert und damit ein richtiges Bild über den Schwefelstoffwechsel zu erhalten.

Untersuchungen mit markiertem Schwefel werden uns neue Möglichkeiten geben, zu prüfen, wieviel Schwefel vom Organismus aufgenommen und wieder ausgeschieden, wieviel Schwefel im Organismus zurückbehalten wird und welches Schicksal dieser erleidet.

Herrn Prof. Dr. med. A. Böni möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und deren Leitung meinen herzlichsten Dank aussprechen, desgleichen den Herren P.D. Dr. A. Jung und Prof. Dr. O. Gübeli, welche mit ihren stets freundlichen Ratschlägen an deren Gelingen wesentlichen Anteil haben.

LITERATURANGABEN

Unter "Rona" wird die Sammlung der "Berichte über die gesamte Biologie herausgegeben von Prof. Dr. Rona" bezeichnet und zwar die Abteilung P: Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie.

1. Denis, W. and Reed L.
J. biol. Chem. 73, 51 (1927)
2. Völtz, W.
Biochem. Z. 102, 151 (1920)
3. Salaroli.
Ann. chim. anal. appl. 25, 81 (1935)
4. Testoni
Ann. chim. anal. appl. 25, 92 (1935)
5. Kühnau, J.
Lb. der Bäder und Klimaheilkunde Prof. Vogt (1940)
I 504
6. Fiske Journ. Biol. Chem. 47, 59 : C. IV 773 (1921)
7. Cope, C.L.
Biochem. J. 25. 2. 1183 (1931)
8. Pohorecka - Lelecz, B.
Bull. soc. chim. biol. 9. 263 (1927); Rona 41. 297
9. Chierici, E.
Arch. ital. Sci. farmacolog. 3. 357 (1934); Rona 85.
378 (1934)
10. Treadwell
Lb. der analyt. Chem. II 398 (1943)
11. Denis, W. and Reed, L.
J. biol. Chem. 71, 265 (1926); Rona 40. 705
J. biol. Chem. 71. 191 (1926)

12. Eichler, O.
Hb. d. exp. Pharmakologie Bd. X anorgan. Anionen 32
13. Chatron, M.
J. Pharmacie VIII 113. 321 (1931), Rona 62, 244
14. Venkatarama Iyer, M.P.
J. indian. chem. Soc. 12, 164 (1935) C. 1936 II, 1391
15. Wakefield E.G. und Power, M.H.
J. biol. Chem. 87 XV (1930) ; Rona 57, 614
16. Lang, K.
Biochem. Z. 213, 469 (1929) ; Rona 54. 79
17. Urbach, C.
Mikrochem. N.F. 8, 321 (1934) ; Rona 81. 413
18. Morgulis, S. und Hamphill, M.G.
J. biol. Chem. 96. 573 (1932) ; Rona 70, 128
19. Manov, G.G. und Kirk, P.L.
Ind. eng. chem. anal. Ed. 9.198 (1937) ; C. 1938 I 379
20. Yoshimatsu S.
Tohoku J. exp. Med. 7. 119 (1926) ; Rona 37. 633
7. 553 (1926) ; Rona 38. 699
21. Marenzi, A.D. und Banfi R.F.
Biochem. J. 33. 1879 (1939) ; Rona 120. 371
22. Taneka, S.
J. of Biochem. 28. 37 (1938) ; Rona 110. 13
23. Pirie, N.W.
Biochem. J. 28, I 305
24. Lorant, St.
Biochem. Z. 289, 425 (1937)
25. Marenzi, A.D. und Banfi R.F.
C. 1938 I, 2925
26. Chatron, M.
Bull. soc. chim. biol. 13. 300 (1931) ; Rona 62. 138
27. Starnes W.R. und Teague R.S.
Journ. of. biol. Chem. 179, 43 (1949)

28. Tarver H. and Schmidt, C.L. A.
Journ. of biol. Chem. 167, 387 (1947)
29. Hoffman, W.S.
J. biol. Chem. 93, 787 (1931) ; Rona 65, 750
30. Laboratory manual of biological Chemistry Folin
(1922) 154
31. Owen, E.
Biochem. J. 30. 352 (1936)
- 32.. Lehnartz, E.
Einf. in die chem. Physiologie 1943 S. 435
33. Rosenheim und Drummond
Biochem. J. VII 143 (1914)

CURRICULUM VITAE

Geboren in Zürich am 22. August 1924. Besuch der Primar- und der Höheren Töchterschule der Stadt Zürich, daselbst Matura 1943. Beginn des Medizinstudiums in Zürich, wo beide propaedeutischen Examina bestanden wurden. Die klinischen Semester wurden - mit Ausnahme des dritten (Paris) - in Zürich absolviert. Ebenda Eidgenössisches Staatsexamen 1950. Anschliessend Beginn der Dissertation und Uebernahme einiger Vertretungen.

